

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Metvix 160 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Metvix contiene 160 mg/g de aminolevulinato de metilo (como hidrocloreto), equivalente a 16% de aminolevulinato de metilo (como hidrocloreto).

Excipientes con efecto conocido:

Metvix contiene alcohol cetosteárico (40 mg/g), parahidroxibenzoato de metilo (E218; 2 mg/g), parahidroxibenzoato de propilo (E216; 1 mg/g) y aceite de cacahuete (30 mg/g).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

El color de la crema es de color crema a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de queratosis actínica fina o no hiperqueratósica y no pigmentada en la cara y en el cuero cabelludo cuando otros tratamientos se consideran menos apropiados.

Solo para el tratamiento del carcinoma basocelular superficial y/o nodular, cuando otros tratamientos disponibles sean inadecuados debido a la posible morbilidad relacionada con el tratamiento y al mal resultado estético; como puede ser en lesiones en la zona media de la cara o de las orejas, en lesiones en piel muy dañada por el sol, en lesiones extensas o en lesiones recurrentes.

Tratamiento del carcinoma de células escamosas *in situ* (enfermedad de Bowen) cuando la escisión quirúrgica se considera menos apropiada.

Metvix está indicada en adultos mayores de 18 años de edad.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

Uso de luz roja en QA, CBC y enfermedad de Bowen

Para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) debe administrarse una sesión de terapia fotodinámica. Las lesiones tratadas deben evaluarse después de tres meses y si ha habido una respuesta incompleta, se puede administrar un segundo tratamiento, el tratamiento debe repetirse con una segunda sesión de terapia. Para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC) y de la enfermedad de Bowen deben administrarse dos sesiones, con un intervalo de una semana entre sesiones. Antes de aplicar Metvix, la superficie de la lesión debe prepararse para retirar las escamas y costras y se debe raspar la superficie de las lesiones. Las lesiones del CBC nodular suelen estar cubiertas con frecuencia por una capa de queratina epidérmica intacta, que debe retirarse. El material tumoral expuesto debe retirarse cuidadosamente sin intentar escindir más allá de los márgenes tumorales.

Uso de luz de día en QA

El tratamiento luz de día se debe usar para tratar lesiones de leves a moderadas de queratosis actínica. Se debe dar un tratamiento. Las lesiones tratadas deben evaluarse después de tres meses y si no responde adecuadamente, puede administrarse un segundo tratamiento.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Metvix en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Uso de luz roja en QA, CBC y enfermedad de Bowen

Aplicar una capa de crema (alrededor de 1 mm de espesor), con la ayuda de una espátula, sobre la lesión y sobre 5-10 mm de piel sana circundante. Cubrir la zona tratada con un vendaje oclusivo durante 3 horas.

Retirar el vendaje, limpiar la zona con solución salina y exponer inmediatamente la lesión a luz roja con un espectro continuo de 570-670 nm y a una dosis de luz total de 75 J/cm² sobre la superficie de la lesión. Puede utilizarse luz roja con un espectro más reducido que produzca la misma activación de porfirinas acumuladas. La intensidad de la luz sobre la superficie de la lesión no debe exceder los 200 mW/cm².

Sólo deben utilizarse lámparas con la marca CE, equipadas con los filtros necesarios y/o espejos reflectores, para reducir al mínimo la exposición al calor, la luz azul y la radiación UV. Es importante asegurarse de que se administra la dosis de luz correcta. La dosis luminosa se determina por factores como el tamaño del campo lumínico, la distancia entre la lámpara y la superficie cutánea, y el tiempo de iluminación. Estos factores varían en función del tipo de lámpara, y la lámpara debe utilizarse según el manual del usuario correspondiente. Se debe controlar la dosis de luz administrada, si se dispone de un detector adecuado.

El paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben seguir las instrucciones de seguridad proporcionadas con la fuente de luz. Durante la iluminación, el paciente y la persona encargada de aplicar el tratamiento deben llevar gafas protectoras adecuadas para el espectro de luz de la lámpara.

Durante la iluminación no es necesario proteger la piel sana no tratada que rodea a la lesión.

Las lesiones múltiples pueden tratarse en una misma sesión de tratamiento.

Se debe evaluar la respuesta de la lesión a los tres meses, y si en la evaluación de la respuesta, los lugares de las lesiones muestran respuesta incompleta pueden ser tratados de nuevo, si se considera necesario. Se recomienda que la respuesta de las lesiones de CBC y de la enfermedad de Bowen se confirmen mediante examen histológico del material de biopsia. Posteriormente, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de CBC y de la enfermedad de Bowen, con histología si fuera necesario.

Uso de luz de día en QA



El tratamiento con Metvix luz de día se puede utilizar si las condiciones de temperatura son apropiadas para permanecer cómodamente al aire libre durante 2 horas. Si el tiempo es lluvioso, o hay probabilidades de que llueva, no se debe utilizar el tratamiento con Metvix luz de día.

Se debe aplicar un protector solar, (ver sección 4.4). Una vez que el protector solar se haya secado, y antes de aplicar una fina capa de Metvix en las áreas tratadas, se deben retirar las escamas y costras de las lesiones y de la superficie de la piel. No es necesario la oclusión. Los pacientes deben salir a la calle después de la aplicación de Metvix o, al menos, 30 minutos después con el fin de evitar la acumulación excesiva de protoporfirina IX lo que produciría un dolor mayor en la exposición a la luz. Con el fin de minimizar el dolor y garantizar la máxima eficacia al paciente, debe permanecer al aire libre durante 2 horas continuas a plena luz de día y evitar estar en el

interior. En días soleados, si el paciente se sienta incómodo con la luz solar directa, se puede refugiar en la sombra. Tras el periodo de exposición de 2 horas, Metvix debe ser retirado mediante lavado.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1, incluyendo aceite de cacahuete, ; cacahuete o soja.

Carcinoma basocelular forma morfea.

Porfiria.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El uso de Metvix requiere un conocimiento específico de la terapia fotodinámica, ya que podría necesitar el uso de una lámpara de luz roja. En este caso, se debería administrar en presencia de un médico, una enfermera u otro profesional sanitario entrenado en el uso de la terapia fotodinámica.

Cuando se use Metvix con luz de día, se debe aplicar un protector solar en todas las áreas expuestas a la luz, incluyendo las áreas a tratar, antes de preparar la lesión. El protector solar que vaya a ser utilizado debe tener una protección adecuada (FPS 30 o superior) y no debe contener filtros físicos (por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de zinc, óxido de hierro), ya que inhiben la absorción de la luz visible y puede afectar en la eficacia. Sólo se debe utilizar con el tratamiento de luz de día protectores solares con filtros químicos.

No se recomienda el uso de Metvix durante el embarazo (ver sección 4.6).

La queratosis actínica gruesa (hiperqueratósica) no debe tratarse con Metvix. No se dispone de experiencia en el tratamiento con Metvix de lesiones pigmentadas, muy infiltrantes o aquellas localizadas en los genitales. No hay experiencia en el tratamiento de lesiones de la enfermedad de Bowen mayores de 40 mm. Al igual que con el tratamiento de la enfermedad de Bowen con crioterapia y 5-FU, las tasas de respuesta de lesiones grandes (>20 mm de diámetro) son inferiores que las de lesiones pequeñas. No hay experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Bowen en pacientes transplantados con tratamiento inmunosupresor o en pacientes con historia de exposición arsénica.

Aminolevulinato de metilo puede causar sensibilización de la piel por contacto cutáneo resultando en angioedema, eccema en el lugar de aplicación o dermatitis alérgica de contacto. El excipiente alcohol cetostearílico puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto), el parahidroxibenzoato de metilo y de propilo (E-218, E-216) pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Antes del tratamiento con Metvix, debe interrumpirse cualquier tratamiento con UV. Como precaución general, debe evitarse la exposición solar de las zonas tratadas y la piel circundante durante dos días después del tratamiento.

Debe evitarse que Metvix entre en contacto con los ojos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

No hay datos del uso del aminolevulinato de metilo en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductora en animales (ver sección 5.3). No se recomienda Metvix durante el embarazo.

4.6.2 Lactancia

No se conoce la cantidad de aminolevulinato de metilo excretada en la leche materna. Debe interrumpirse la lactancia durante las 48 horas siguientes a la aplicación de Metvix.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No relevante.

4.8 Reacciones adversas

Metvix con luz roja en QA, CBC y enfermedad de Bowen

a) Resumen del perfil de seguridad: aproximadamente el 60% de los pacientes experimenta reacciones localizadas en el lugar del tratamiento, atribuibles a los efectos tóxicos de la terapia fotodinámica (fototoxicidad) o a la preparación de la lesión.

Los síntomas más frecuentes son sensaciones de dolor y de quemazón en la piel, comenzando durante la iluminación o poco después, y duran unas pocas horas, resolviéndose generalmente en el día de tratamiento. La gravedad es normalmente de leve a moderada, y raramente, requiere una interrupción prematura de la iluminación. Los signos más frecuentes de fototoxicidad son eritema y edema. La mayoría son de severidad de leve a moderada y persisten durante 1 o 2 semanas, u ocasionalmente más tiempo.

Las reacciones de fototoxicidad locales pueden reducirse en frecuencia y severidad con el tratamiento repetido de Metvix.

b) Tabla de reacciones adversas: la incidencia de reacciones adversas en una población de estudio de 932 pacientes que recibieron un régimen de tratamiento estándar con luz roja y las reacciones adversas comunicadas durante la vigilancia post comercialización. Las reacciones adversas se clasifican según el Sistema de Clasificación por órganos y frecuencia, usando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) (Tabla 1).

Sistema corporal (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Parestesia, dolor de cabeza
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Hinchazón y dolor ocular
	Desconocida	Edema de párpado
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Herida sangrante
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Nauseas
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Dolor de piel, sensación de quemazón, costra, eritema
	Frecuentes	Infección cutánea, úlcera cutánea, edema cutáneo, hinchazón cutánea, ampollas, hemorragia en la piel, prurito, exfoliación cutánea, calor.

	Poco frecuentes	Urticaria, rash, irritación de la piel, reacción de fotosensibilidad, hipo/hiperpigmentación de la piel, rash por calor, malestar
	Desconocida	Angioedema, edema de cara (hinchazón de la cara), eccema en el lugar de aplicación, dermatitis alérgica de contacto, rash pustular (pústula en el lugar de aplicación).
Trastornos generales y del lugar de administración	Frecuentes	Secreción en el lugar de aplicación, sensación de calor
	Poco frecuentes	Fatiga

Un estudio realizado en pacientes trasplantados inmunocomprometidos no ha identificado ningún motivo de preocupación por razones de seguridad en esta población, siendo las reacciones adversas similares a las informadas en los ensayos clínicos en pacientes inmunocompetentes.

Metvix con luz de día en QA

No se han notificado nuevas reacciones adversas locales en los dos estudios de fase III con Metvix luz de día frente a las reacciones adversas locales ya conocidas con Metvix luz roja. Metvix LD-TFD fue casi indolora en comparación con Metvix TFDc (ver sección 5.1). En los dos estudios de fase III, con un total de 231 pacientes, se informó de reacciones adversas locales similares con menos frecuencia en Metvix LD-TFD que en los pacientes tratados con TFDc (45,0% y 60,1% de los pacientes, respectivamente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Contactar: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La gravedad de las reacciones fototóxicas locales, tales como eritema, dolor y sensación de quemazón, puede aumentar en caso de tiempo de aplicación prolongado y/o del uso de luz roja de intensidad muy alta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico:

Agente antineoplásico, código ATC: L01X D03

5.1.1 Mecanismo de acción

- Metvix con luz roja en QA, CBC y enfermedad de Bowen

Después de la aplicación tópica de aminolevulinato de metilo, se acumularán porfirinas intracelularmente en las lesiones cutáneas tratadas. Las porfirinas intracelulares (incluyendo la PpIX) son compuestos fluorescentes fotoactivos que, tras su activación con luz en presencia de oxígeno, se forma oxígeno singlete, que produce daños en los compartimientos celulares, especialmente sobre las mitocondrias. La activación luminosa de las porfirinas acumuladas induce una reacción fotoquímica y, por tanto, fototoxicidad en las células diana expuestas a la luz.

- Metvix con luz de día en QA

Después de la aplicación tópica de aminolevulinato de metilo, se acumularán porfirinas intracelularmente en las lesiones cutáneas tratadas. Las porfirinas intracelulares (incluyendo la PpIX) son compuestos

fluorescentes fotoactivos que, tras su activación con luz en presencia de oxígeno, se forma oxígeno singlete, que produce daños en los compartimientos celulares, especialmente sobre las mitocondrias. Cuando Metvix se usa con luz de día, la PpIX continuamente se produce y activa dentro de las células diana durante las 2 horas de exposición a la luz de día creando un efecto de micro-fototóxico constante. El tratamiento de Metvix luz de día puede no ser suficiente durante los meses de invierno en algunas partes de Europa. Metvix luz de día es posible durante todo el año en el sur de Europa, de febrero a octubre en Europa central, y de marzo a octubre en el norte de Europa.

5.1.3 Eficacia clínica y seguridad

- Metvix con luz de día en QA

La eficacia y seguridad de Metvix luz de día en terapia fotodinámica (LD-TFD) fue comparada con la terapia fotodinámica convencional de Metvix (TFDc) en dos estudios clínicos aleatorizados, ciegos, comparativos, intraindividuales realizados en Australia y Europa, incluyendo un total de 231 pacientes. Los pacientes fueron tratados en un lado de la cara o en el cuero cabelludo con Metvix LD-TFD y en el lado contrario con Metvix TFDc.

Los resultados de los dos estudios de fase III demostraron que Metvix LD-TFD es similar (no inferior) a Metvix TFDc para el tratamiento de lesiones de QA (en el porcentaje de cambio desde la basal en el número de lesiones tratadas por lado a las 12 semanas después del tratamiento) y significativamente menos dolorosas.

En el estudio australiano, el porcentaje de cambio desde la basal en el número de lesiones leves tratadas fue de 89,2 % frente a 92,8% para LD-TFD y TFDc, respectivamente (IC al 95% de diferencia media de tratamiento: [-6,8; -0,3], por población por protocolo). En el estudio europeo, el porcentaje de cambio desde la basal en el número total de lesiones tratadas (leves y moderadas) fue del 70,1% frente a 73,6% para LD-TFD y TFDc, respectivamente (IC al 95% de diferencia media de tratamiento: [-9,5 ; 2,4], por población por protocolo).

Metvix LD-TFD fue casi indoloro en comparación con Metvix TFDc, con una puntuación de dolor (sobre una escala de 11 puntos que va de 0 a 10) de 0,8 frente a 5,7 ($p < 0,001$) en el estudio australiano y 0,7 frente a 4,4 ($p < 0,001$) en el estudio europeo.

En ambos estudios, independientemente de que el tiempo fuera soleado o nublado, se demostró la eficacia. El mantenimiento de la tasa de respuesta de la lesión evaluada en el estudio australiano fue alta con ambos tratamientos para los pacientes que se presentaron a la semana 24 (96% para LD-TFD y 96,6% para TFDc)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha estudiado *in vitro* la absorción dérmica del aminolevulinato de metilo marcado radiactivamente y aplicado sobre piel humana. Después de 24 horas, la media de absorción acumulada a través de la piel fue del 0,26% de la dosis administrada. Se formó un depósito cutáneo que contenía un 4,9% de la dosis. No se han realizado estudios en el hombre sobre piel con un daño que se parezca a las lesiones de queratosis actínica ni en piel raspada o sin estrato córneo.

En el hombre, se ha demostrado un mayor grado de acumulación de porfirinas en las lesiones tratadas con Metvix, en comparación con la piel normal. Después de la aplicación de la crema durante tres horas y la posterior iluminación con luz incoherente de 570-670 nm de longitud de onda y una dosis de luz total de 75 J/cm², se produce fotoblanqueo completo con vuelta de los niveles de porfirinas a los valores previos al tratamiento.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado ningún riesgo especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios carcinogénicos ni estudios sobre la función reproductiva con aminolevulinato de metilo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

monoesterato de glicerilo autoemulsificante
alcohol cetosteárico
estearato de polioxil 40
parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
edetato disódico
glicerol
parafina blanda ligera
colesterol
miristato isopropílico
aceite de cacahuete
aceite de almendra refinado
alcohol oleílico
agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir: 15 meses.

1 semana después de abrir el tubo por primera vez.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C-8°C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con laca interna protectora y precinto de látex. Tapón de rosca de HPDE.
Metvix crema se envasa en tubos que contienen 2 g de crema.

6.6 Precauciones especiales de eliminación .

Ninguna especial de eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Galderma, S.A.
Agustín de Foxá, 29
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: 64.968

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 de Junio de 2001
Fecha de la renovación de la autorización: 20 de Julio de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

29 de Mayo 2015.